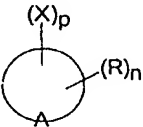


PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 7 : C07B 39/00, C07C 201/12, 205/12, C07B 37/04	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/58240 (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00828 (22) Date de dépôt international: 31 mars 2000 (31.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/04036 31 mars 1999 (31.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHO-DIA CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul Doumer, F-92408 Courbevoie Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SAINT-JALMES, Laurent [FR/FR]; 16, rue Latouche Tréville, F-69330 Meyzieu (FR). LECOMTE-NORRANT, Edith [FR/FR]; 55, rue du Chêne, F-69500 Bron (FR). LAURAIN, Nathalie [FR/FR]; 31, rue de la Visina, F-69540 Irigny (FR). (74) Mandataire: JACOBSON, Claude; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: METHOD FOR ACTIVATING AROMATIC SUBSTRATES BY MICROWAVES (54) Titre: PROCEDE D'ACTIVATION DE SUBSTRATS AROMATIQUES PAR MICRO-ONDES		
<div style="text-align: center;">  (I) </div>		
(57) Abstract <p>The invention relates to a method for carrying out an SNAr-type nucleophilic substitution on an aromatic substrate, characterized in that an aromatic substrate of general formula (I), wherein A represents an aromatic residue motif, X represents a substituent that can be exchanged by an SNAr reaction, R represents one or several substituents that can at least partially deactivate said aromatic substrate, is subjected to the action of microwaves in an organic medium and in the presence of at least one nucleophilic agent that can be exchanged with said substituent X and at least one cationic phase transfer catalyst.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention a pour objet un procédé utile pour réaliser une substitution nucléophile de type SNAr sur un substrat aromatique caractérisé en ce que l'on soumet un substrat aromatique de formule générale (I) dans laquelle: A symbolise un reste d'un motif aromatique; X représente un substituant susceptible d'être échangé par une réaction SNAr; R représente un ou plusieurs substituants, capable(s) de désactiver au moins partiellement ledit substrat aromatique à l'action de micro-ondes en milieu organique et en présence d'au moins un agent nucléophile susceptible de s'échanger avec ledit substituant X et d'au moins un catalyseur de transfert de phase cationique.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

WO 00/58240

1

PCT/FR00/00828

PROCEDE D'ACTIVATION DE SUBSTRATS AROMATIQUES PAR MICRO-ONDES.

La présente invention concerne une nouvelle méthode pour réaliser des substitutions nucléophiles de type S_NAr et notamment utiles pour effectuer des échanges entre fluor et halogène(s) de rang plus élevé sur
5 un substrat aromatique.

L'invention s'intéresse plus particulièrement aux réactions de substitution nucléophile aromatique impliquant le schéma réactionnel suivant :

- attaque d'un agent nucléophile au niveau d'un substrat aromatique
10 avec création d'une liaison entre ledit agent nucléophile et ledit substrat, au niveau d'un carbone portant un groupe partant, de manière à former un composé intermédiaire dit intermédiaire de Meisenheimer puis
- départ dudit groupe partant.

15 Ce type de réactions est particulièrement avantageux pour obtenir des dérivés aromatiques halogénés.

Le groupe partant généralement retenu est un groupement nitro de préférence un pseudohalogène ou plus préférentiellement un atome d'halogène.

20 On entend désigner par pseudohalogène, un groupement dont le départ conduit à un anion oxygéné, la charge anionique étant portée par l'atome de chalcogène et dont l'acidité, exprimée par la constante de Hammett, est au moins égale à celle de l'acide acétique, avantageusement à la seconde acidité de l'acide sulfurique et de
25 préférence à celle de l'acide trifluoroacétique.

A titre illustratif de ce type de pseudohalogènes, on peut en particulier citer les acides sulfinique et sulfonique, perhalogénés sur le carbone porteur du soufre ainsi que les acides carboxyliques perfluorés en α de la fonction carboxylique.

WO 00/58240

2

PCT/FR00/00828

Lorsque le groupe partant est un groupement nitro, ce dernier est généralement remplacé par un atome de chlore en utilisant NH_4Cl , PCl_5 , SOCl_2 , HCl , Cl_2 ou CCl_4 . Toutefois, la plupart de ces réactifs nécessite d'opérer à des températures élevées et le mécanisme ne s'avère pas toujours être une substitution nucléophile. Par ailleurs, le départ du groupe nitro conduit à la formation de dérivés oxygénés d'azote particulièrement agressifs à l'égard du substrat.

La demande WO 97/41083 propose un procédé pour substituer par un atome de fluor, un groupement aminé primaire présent soit sur un aromatique ou un acide aminé, la réaction étant activée par ultrasons ou micro-ondes. En fait, les seuls tests menés sous micro-ondes concernent les acides aminés. Par ailleurs, la réaction d'un sel de diazonium avec un fluor n'est pas nécessairement assimilable à une substitution nucléophile de type $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$. Ce type de réaction ne relève pas du domaine de l'invention.

En ce qui concerne la variante impliquant la substitution d'un atome d'halogène présent sur un noyau aromatique par un autre atome d'halogène, elle nécessite généralement au moins une désactivation partielle dudit noyau. A cet effet, le radical aryle à transformer est de préférence appauvri en électrons et possède une densité électronique au plus égale à celle du benzène, de préférence au plus voisine de celle d'un halobenzène.

Cet appauvrissement peut être dû à la présence dans le cycle aromatique d'un hétéroatome comme par exemple dans la pyridine, la quinoléïne. Dans ce cas particulier, l'appauvrissement est suffisamment important pour que la réaction de substitution soit très facile et ne nécessite pas d'activation annexe particulière. L'appauvrissement en électrons peut être également induit par des substituants électro-attracteurs présents sur ce cycle aromatique. Ces substituants sont de préférence choisis parmi les groupes attracteurs par effet inductif ou par effet mésomère tel que défini dans l'ouvrage de référence en chimie organique "Advanced organic chemistry" par M.J. MARCH, 3ème édition,

WO 00/58240

3

PCT/FR00/00828

5 éditeur Willey, 1985 (cf notamment pages 17 et 238). A titre illustratif de ces groupes électro-attracteurs, on peut notamment citer les groupes NO₂, ammoniums quaternaires, Rf et notamment CF₃, CHO, CN, COY avec Y pouvant être un atome de chlore, brome, fluor ou un groupement alcoyloxy.

Les réactions d'échanges halogène-halogène évoquées ci-dessus constituent en fait la voie de synthèse principale pour accéder aux dérivés fluorés aromatiques.

10 C'est ainsi que l'une des techniques les plus employées pour fabriquer un dérivé fluoré consiste à faire réagir un dérivé aromatique halogéné, en général chloré, pour échanger le ou les halogène(s) avec un ou plusieurs(s) fluor(s) d'origine minérale. On utilise, en général, un fluorure de métal alcalin, le plus souvent d'un poids atomique élevé tel que par exemple les fluorures de potassium, de césium ou de rubidium.

15 En général, le fluorure utilisé est le fluorure de potassium qui constitue un compromis économique satisfaisant.

20 Dans ces conditions, de nombreux procédés tels que par exemple ceux décrits dans le certificat d'addition français N°2 353 516 et dans l'article Chem. Ind.(1978)-56 ont été proposés et mis en œuvre industriellement pour obtenir des fluorures d'aryle, aryles sur lesquels sont greffés des groupements électro-attracteurs ou bien aryles naturellement pauvres en électrons, comme par exemple les noyaux pyridiniques.

25 Toutefois, sauf dans le cas où le substrat est particulièrement adapté à ce type de synthèse, cette technique présente des inconvénients dont les principaux sont ceux que l'on va analyser ci-après.

30 La réaction est lente et nécessite, en raison d'un temps de séjour élevé, des investissements importants. Cette technique, ainsi qu'on l'a déjà mentionné, est en général utilisée à des températures élevées pouvant atteindre les alentours de 250°C, c'est-à-dire dans la zone où les solvants organiques les plus stables commencent à se décomposer.

WO 00/58240

4

PCT/FR00/00828

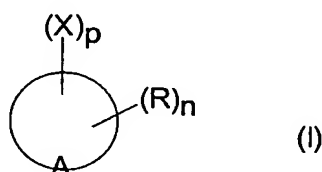
Les rendements restent relativement médiocres à moins que l'on utilise des réactifs particulièrement chers comme les fluorures de métal alcalin dont la masse atomique est supérieure à celle du potassium.

Enfin, compte tenu du prix de ces métaux alcalins, leur utilisation industrielle n'est justifiable que pour des produits à haute valeur ajoutée et lorsque l'amélioration de rendement et de cinétique le justifie ce qui est rarement le cas.

De manière inattendue, les inventeurs ont mis en évidence qu'il était possible d'activer significativement ces substitutions nucléophiles aromatiques en soumettant le substrat aromatique à transformer des micro-ondes.

L'invention vise ainsi plus particulièrement l'activation de substrats aromatiques anioniques ou neutres, et de préférence neutres. En effet, le procédé ne se révèle pas particulièrement avantageux pour l'activation d'un substrat aromatique chargé cationique et dont au moins une formule de résonance amène ladite charge cationique au niveau du noyau aromatique.

Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé utile pour réaliser une substitution nucléophile de type S_NAr sur un substrat aromatique caractérisé en ce que l'on soumet un substrat aromatique de formule générale I



dans laquelle

- 25 - A symbolise un reste d'un motif aromatique, mono ou polycyclique et comprenant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatome(s), ou d'un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs motifs aromatiques monocycliques,

WO 00/58240

5

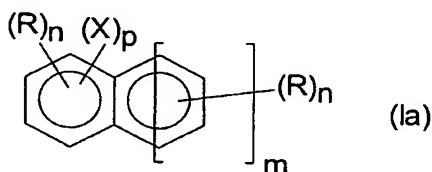
PCT/FR00/00828

- X représente un substituant susceptible d'être échangé par une réaction S_NAr et différent d'un groupement nitro ou ammonium quaternaire,
- R représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, dont l'un au moins est capable d'appauvrir au moins partiellement ledit substrat aromatique,
- n représente 0 ou un entier variant de 1 à 4, et
- p représente un nombre entier variant de 1 à 3 et de préférence 1 ou 2, avec $n+p$ représentant un nombre entier ne pouvant être supérieur au nombre d'atomes de carbone du cycle symbolisé par A et qui sont susceptibles d'être substitués,

à l'action de micro-ondes en milieu organique, en présence d'au moins un agent nucléophile susceptible de s'échanger avec le ou au moins l'un des substituants X et d'au moins un catalyseur de transfert de phase cationique choisi de préférence parmi les composés de type onium, les cations césium ou rubidium et leurs mélanges.

Avantageusement, lorsque A symbolise un hétérocycle aromatique, n peut être égal à zéro.

Selon une variante privilégiée de l'invention, le composé de formule générale I répond à la formule générale Ia.



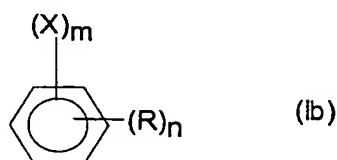
dans laquelle m représente un nombre entier égal à 0 ou 1 et les symboles X, R, n et p sont tels que définis ci-dessus.

Plus préférentiellement, ledit substrat aromatique répond à la formule générale Ib.

WO 00/58240

6

PCT/FR00/00828



avec X, R, m et n tels que définis ci-dessus.

En ce qui concerne le substituant X présent sur le cycle aromatique, il représente au moins un groupement pseudohalogène ou de
5 préférence un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome et l'iode.

On entend désigner par pseudohalogène, un groupement dont le départ conduit à un anion oxygéné, la charge anionique étant portée par l'atome de chalcogène et dont l'acidité, exprimée par la constante de Hammett, est au moins égale à celle de l'acide acétique,
10 avantageusement à la seconde acidité de l'acide sulfurique et de préférence à celle de l'acide trifluoroacétique.

A titre illustratif de ce type de pseudohalogènes, on peut en particulier citer les acides sulfinique et sulfonique, perhalogénés sur le carbone porteur du soufre ainsi que les acides carboxyliques perfluorés
15 en α de la fonction carboxylique.

La réaction de substitution nucléophile étant relativement facilitée lorsque X représente un atome d'iode ou un atome de fluor, le procédé revendiqué est plus particulièrement intéressant lorsque X symbolise un atome de chlore, brome ou un pseudohalogène.

20 En ce qui concerne le ou les groupements R présent(s) au niveau du noyau aromatique, ils sont sélectionnés de manière à ce qu'ils induisent globalement un appauvrissement en électron au niveau du noyau qui soit suffisant pour permettre l'activation du substrat et la stabilisation du complexe Meisenheimer.

25 Le substrat aromatique ainsi substitué possède une densité électronique au plus égale à celle du benzène et de préférence au plus voisine de celle d'un halobenzène.

Cet appauvrissement peut être également dû à la présence dans le cycle aromatique d'un hétéroatome comme par exemple dans la pyridine,

WO 00/58240

7

PCT/FR00/00828

la quinoléine. Il est important de souligner que ce type d'appauvrissement n'est observé que lorsque A symbolise un cycle à 6 carbones et l'hétéroatome appartient à la colonne V tel que défini dans le tableau de la classification périodique des éléments publiés au supplément au Bulletin de la Société Chimique de France en janvier 1966.

De préférence, au moins un groupement R est un substituant électroattracteur et non partant et plus préférentiellement est différent d'un substituant carboné.

La présence de substituant de nature hydrocarbonée comme notamment une fonction aldéhyde peut ainsi être contre indiquée dans la mesure où ce type de substituant peut être à l'origine de réaction parasite telle dans le cas de l'aldéhyde, une réaction de Cannizzaro.

En conséquence, R sera de préférence différent d'une fonction aldéhyde.

Le ou les substituants R lorsqu'ils sont attracteurs peuvent être choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupements suivants :

- NO₂
- SO₂Alk et SO₃Alk
- Rf et de préférence CF₃
- CN
- COAlk, de préférence sans atome d'hydrogène en alpha de la fonction cétonique
- COOH
- COOAlk
- phosphone et phosphonate

avec le symbole Alk représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, avantageusement en C₁ à C₄.

Comme exemples de groupements R préférés, on peut plus particulièrement citer les atomes d'halogène et le groupement nitro.

Le ou les substituants R électroattracteurs sont plus préférentiellement localisés en position ortho et/ou para par rapport au(x) groupement(s) partant(s) X.

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

8

En ce qui concerne l'agent nucléophile destiné à se substituer au(x) groupement(s) partant(s) X au niveau du substrat aromatique il peut être généré in situ lors de la réaction d'irradiation.

Comme agent nucléophile susceptible d'être utilisé selon l'invention, on peut notamment citer :

- la phosphine, l'arsine, l'ammoniac,
- les phosphines portant au moins un atome d'hydrogène, arsines, amines,
- l'eau,
- les alcools et alcoolates,
- les hydrazines portant au moins un atome d'hydrogène, semi-carbazides,
- les sels d'acides faibles tels les carboxylates, thiolates, thiols, carbonates,
- le cyanure,
- les dérivés maloniques et
- les imines.

Ces agents nucléophiles présentent avantageusement au moins soit une charge négative, soit un atome d'hydrogène.

Les dérivés nucléophiles azotés présentent un intérêt tout particulier dans le cadre du procédé revendiqué.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé d'activation notamment utile pour réaliser des réactions d'échanges entre le fluor et les halogènes du nombre atomique plus élevé présents sur le substrat aromatique, et notamment les réactions d'échanges entre le fluor et le chlore.

Les réactions d'échanges inverses, c'est-à-dire le remplacement d'un halogène par un halogène de rang plus élevé, sont également possibles. Toutefois, ce type de réaction présente un intérêt moindre et est en outre plus difficile à réaliser. Néanmoins, il est à la portée de l'homme de l'art de mettre à profit l'enseignement du présent procédé

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

9

pour réaliser d'autres réactions d'échanges, et notamment ces réactions d'échanges inverses.

Dans le cas des réactions d'échanges entre le fluor et les halogènes d'un nombre atomique plus élevé, on privilégie l'emploi d'un fluorure à titre d'agent nucléophile.

Avantageusement, le fluorure est un fluorure d'un métal alcalin de nombre atomique au moins égal à celui du sodium et de préférence est un fluorure de potassium ou de césium.

Le fluorure, alcalin ou alcalino-terreux est au moins partiellement présent sous la forme d'une phase solide.

Parmi les fluorures utilisables, figurent également les fluorures complexes de type KHF_2 . Toutefois, on privilégiera l'emploi de fluorures non porteurs d'atome d'hydrogène.

En général, la réaction est menée à une température inférieure à celle retenue pour une réaction conventionnelle c'est-à-dire sans l'activation actinique selon la présente invention.

La réaction est en général menée dans un solvant et, dans ce cas, il est préférable de mener la réaction sous activation actinique à une température d'au moins 10°C , avantageusement 20°C , de préférence 40°C inférieure à celle de la limite de température usuellement admise pour ledit solvant utilisé.

Selon un des modes possibles, voire préféré de la présente invention, les micro-ondes sont émises par périodes courtes (de 10 secondes à 15 min) alternant avec des phases de refroidissement. Les durées respectives des périodes d'émission de micro-ondes et des périodes de refroidissement sont choisies de manière à ce que la température à la fin de chaque période d'émission de micro-ondes demeure inférieure à une température initiale fixée et qui est en général inférieure à celle de la résistance des ingrédients du mélange réactionnel.

Il est également possible de réaliser l'invention selon un mode opératoire dans lequel le mélange réactionnel est soumis simultanément aux micro-ondes et à un refroidissement. Selon cette variante, la

WO 00/58240

10

PCT/FR00/00828

puissance dégagée par les micro-ondes est alors choisie de manière à ce que, pour une température initiale fixée, généralement celle de fonctionnement, elle soit équivalente à l'énergie évacuée par le système de refroidissement et ceci à la chaleur dégagée ou absorbée par la
5 réaction près.

Le procédé d'activation revendiqué a par ailleurs pour avantage d'être compatible avec un mode de fonctionnement en continu. Ce mode d'utilisation permet avantageusement de s'affranchir des problèmes d'échanges thermiques susceptibles d'être générés lors des opérations
10 d'ouvertures et fermetures du réacteur où sont émises les micro-ondes.

Selon ce mode de fonctionnement, les matériaux à activer sont introduits en continu via un orifice d'entrée au sein du réacteur où ils subissent une activation par micro-ondes et on évacue, en continu, dudit réacteur via un orifice de sortie, les produits activés.

15 On peut également procéder à une récupération en continu des composés les plus volatils au fur et à mesure de leur formation. Cette récupération peut être par exemple réalisée par distillation.

Selon un mode privilégié de l'invention, il est préconisé d'utiliser une puissance dégagée par les micro-ondes comprise entre 1 et 50 watts
20 par milliéquivalent de substrat aromatique. De même, les micro-ondes sont de préférence utilisées à une fréquence de 300 MHz à 3 GHz. La fréquence utilisée est généralement de 2,45 GHz et la longueur d'onde associée est voisine de 12 cm dans l'air, la pénétration du champ électromagnétique peut varier entre 2 et 10 cm suivant l'importance des
25 pertes.

Il est également souhaitable de se plier à la contrainte selon laquelle la puissance dégagée par les micro-ondes est comprise entre 2 et 100 watts par gramme de mélange réactionnel.

Cette activation est surtout efficace lorsque les micro-ondes sont
30 utilisées concomitamment avec un catalyseur réputé être un catalyseur de transfert de phases, surtout quand ce catalyseur est un catalyseur de nature cationique.

WO 00/58240

11

PCT/FR00/00828

Les meilleurs catalyseurs de transfert de phases utilisables sont en général des oniums, c'est-à-dire ce sont des cations organiques dont la charge est supportée par un métalloïde. Parmi les oniums, il convient de citer les ammoniums, les phosphoniums, les sulfoniums. Il s'agit de
5 préférence d'ammoniums.

Ces catalyseurs de transfert de phases peuvent être également soit représentés par, soit utilisés en présence ou en absence, de préférence en présence, d'un cation alcalin particulièrement lourd et donc de rang atomique élevé tel que le césium et le rubidium.

10 Selon une variante, lorsque le nucléophile est un anion, ce catalyseur de transfert cationique peut alors jouer également le rôle de contre-ion de cet anion.

Le fluorure de césium est un composé illustrant tout particulièrement cette variante de l'invention. Il conduit à des résultats tout
15 à fait satisfaisants.

D'autres catalyseurs de transfert de phases que ceux évoqués précédemment peuvent être utilisés dès lors que ces catalyseurs de transfert de phases sont chargés positivement. Il peut ainsi s'agir de cations cryptés par exemple des éthers couronnes cryptant des alcalins.
20 Toutefois, ces derniers ne sont pas préférés en raison de leur coût et de leur instabilité chimique.

Au cours de l'étude qui a mené à la présente invention, il a été montré que l'action des micro-ondes sur les oniums en présence d'une forte quantité de fluorures était extrêmement néfaste à la survie de ce
25 catalyseur de transfert de phases.

Selon la présente invention, il a été montré que la présence d'anions moins agressifs vis-à-vis des oniums tels que, par exemple, le chlorure, permettait la stabilisation dudit onium.

Ainsi, l'on s'aperçoit, par exemple, qu'au cours d'une réaction
30 d'échange chlore/fluor, la stabilité de l'onium croît avec l'avancement de la réaction puisque cette réaction dégage des anions chlorures.

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

12

D'une manière plus générale, il est préférable de s'arranger pour que, au cours de la réaction, la présence d'un anion distinct des fluorures soit assurée en quantités supérieures à une fois, avantageusement à deux fois, de préférence à trois fois la quantité en équivalents dudit onium instable.

Ainsi qu'on l'a mentionné auparavant, l'ion chlorure est un bon candidat pour réduire la dégradation des oniums au cours de la réaction.

Selon un mode privilégié de l'invention, lorsque le catalyseur de transfert de phase est un onium instable en présence de fluorures, la réaction est menée en présence de chlorures en quantité supérieure à une fois la quantité en équivalent dudit onium instable.

Lorsqu'on utilise la présente invention pour la mise en œuvre d'une réaction d'échange chlore/fluor, on utilise en général un solvant aprotique dipolaire, une phase solide constituée au moins partiellement de fluorures alcalins et un cation promoteur de la réaction, ledit cation étant un alcalin lourd ou un agent de transfert de phases organiques cationiques.

La teneur en cation alcalin lorsqu'il est utilisé comme promoteur est en général supérieure à 0,5% avantageusement comprise entre 1 et 5 % et de préférence entre 2 et 3 % en moles de l'agent nucléophile utilisé. Ces domaines sont des domaines fermés, c'est-à-dire qu'ils comportent leurs limites.

Le réactif peut comporter à titre de promoteur des agents de transfert de phases et qui sont des oniums (cations organiques dont le nom se termine par onium). Les oniums représentent en général 1 à 10 %, de préférence de 2 à 5 % en moles du substrat aromatique, le contre ion est indifférent mais le plus souvent halogéné.

Parmi les oniums, les réactifs préférés sont les tétraalcoylammoniums de 4 à 28 atomes de carbone, de préférence de 4 à 16 atomes de carbone. Le tétraalcoylammonium est en général du tétraméthylammonium.

Il convient aussi de mentionner les phosphoniums et notamment les phénylphosphoniums qui présentent l'intérêt d'être stables et

WO 00/58240

13

PCT/FR00/00828

relativement peu hygroscopiques, toutefois ces derniers sont relativement coûteux.

Le solvant aprotique type halex présente avantageusement un moment dipolaire significatif. Ainsi, sa constante diélectrique relative
5 epsilon est avantageusement au moins égale à environ 10, de préférence l'epsilon est inférieur ou égale à 100 et supérieur ou égale à 25.

Il a pu être montré que les meilleurs résultats étaient obtenus lorsqu'on utilisait des solvants aprotiques dipolaires qui présentaient un indice donneur compris entre 10 et 50, ledit indice donneur étant le ΔH
10 (variation d'enthalpie) exprimé en kilocalorie de l'association dudit solvant aprotique dipolaire avec le pentachlorure d'antimoine.

Les oniums sont choisis dans le groupe des cations formés par les colonnes VB et VIB tels que définis dans le tableau de la classification périodique des éléments publiés au supplément au Bulletin de la Société
15 Chimique de France en janvier 1966, avec respectivement quatre ou trois chaînes hydrocarbonées.

D'une manière générale, il est connu qu'une granulométrie fine a une influence sur la cinétique. Ainsi, il est souhaitable que ledit solide en suspension présente une granulométrie telle que son d_{90} (défini en tant
20 que la maille laissant passer 90 % en masse du solide) est au plus égal à 100 μm , avantageusement au plus égal à 50 μm , de préférence au plus égal à 200 μm . La limite inférieure est avantageusement caractérisée par le fait que le d_{10} dudit solide en suspension est au moins égal à 0,1 μm , de préférence au moins égal à 1 μm .

25 En général, le rapport entre ledit agent nucléophile de préférence le fluorure alcalin et ledit substrat est compris entre 1 et 1,5, de préférence aux alentours de 5/4 par rapport à la stœchiométrie de l'échange.

Le taux en masse en matières solides présentes dans le milieu réactionnel est avantageusement au moins égal à 1/5, avantageusement
30 1/4, de préférence 1/3.

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

14

L'agitation est avantageusement menée de manière qu'au moins 80 %, de préférence au moins 90 % des solides, soit maintenu en suspension par l'agitation.

Les exemples suivants sont présentés à titre illustratif et non
5 limitatif de l'invention.

Exemple 1.

Les essais ont été réalisés sur l'orthonitrochlorobenzène, ONCB.
Le KF et l'ONCB sont préalablement pesés dans des flacons en verre.
10 Dans le réacteur balayé par un courant d'argon, on introduit KF (et le catalyseur si nécessaire), puis l'ONCB. Les parois du réacteur sont ensuite rincées avec le sulfolane additionné à l'aide d'une seringue. Après fermeture du réacteur, le milieu réactionnel est irradié par les micro-ondes et, si possible, ouvert dès la fin d'irradiation. Le refroidissement est
15 accéléré par un bain de glace. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est entraîné au dichlorométhane, filtré sur fritté afin de séparer le solide qui est lavé au dichlorométhane. Le dichlorométhane est distillé de la phase organique au rotavapeur. La phase résiduelle est ensuite analysée en HPLC.

20

Dans un premier temps, un milieu réactionnel est irradié (3 min.300 W) sans catalyseur avec les stœchiométries : 1 éq. ONCB, 1,13 éq. KF, 1,05 éq. TMSO₂.

Dans une seconde série d'essais, l'irradiation est réalisée en
25 présence de catalyseurs Me₄NCI 4 % molaires en milieu dilué ou non.

Sans indication contraire, le temps d'irradiation par les micro-ondes est augmenté par cumul de séquences de 3 min à 300 W avec retour à température ambiante entre chaque séquence.

Le tableau 1 figurant ci-après rend compte des résultats obtenus.

30 Les résultats observés sont les suivants :

En absence de catalyseurs, la sélectivité est médiocre (RT = 10 %) (essai 1).

WO 00/58240

15

PCT/FR00/00828

En présence de Me_4NCl en milieu non dilué, d'une part, la sélectivité est meilleure ($\text{RT} = 75\text{-}80\%$), pour un taux de transformation équivalent (essais 2a et 2b).

5 Pour les essais effectués en milieu plus dilué (avec entre 3 et 4 éq. de sulfolane) (essai 4), les RR et TT sont multipliés par un facteur 1,5 à 2 par rapport au milieu avec 1 éq. de sulfolane. Il est possible que cet effet bénéfique de la dilution soit lié à l'absence d'agitation du milieu réactionnel. De même on note que RR et TT augmentent en fonction du temps total d'irradiation (essais 5 et 6).

10 Le meilleur résultat est obtenu après 15 min d'irradiation avec 4,2 % molaire de Me_4NCl et 3 éq. de sulfolane :

$\text{RR} = 45\%$ $\text{TT} = 56\%$ $\text{RT} = 79\%$ $\text{RR}(2\text{-}2'\text{-(PhNO}_2)_2\text{O}) < 1\%$

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

16

Tableau 1

Essai	Durée	%mol Me ₄ NCl	n éq TMSO ₂	Sans catalyseur				4% catalyseur				4% catalyseur en milieu dilué			
				TT	RR	RT	rr	TT	RR	RT	rr	TT	RR	RT	rr
	activation micro-ondes			ONCB	ONFB	ONFB	(PhNO ₂) ₂ O	ONCB	ONFB	ONFB	(PhNO ₂) ₂ O	ONCB	ONFB	ONFB	(PhNO ₂) ₂ O
1	3 min.			23	3	11	0,04								
2a	3 min.	4,3	1					11	9	79	0,1				
2b	3	4,3	1					12	10	84	0,1				
3	3	4,2	2,9									16	14	89	0,2
4	6	4,3	3,2									29	22	76	0,4
5	9	4,2	4									44	33	75	0,6
6	15 min.	4,2	3									56	45	79	0,9

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

17

Exemple 2.

Les réactifs mis en œuvre sont identiques à ceux retenus en exemple 1.

Un milieu réactionnel est irradié (3 min.300W) sans catalyseur avec
 5 les stœchiométries : 1 éq. ONCB, 1,13 éq. KF, 1,05 éq. TMSO₂. La
 valeur de température relevée à l'ouverture du réacteur pour ce type
 d'essai (essai A) varie de 150 à 160°C.

A des fins comparatives, il a été réalisé une activation thermique
 d'un même mélange à deux températures différentes 170°C et 230°C.

10 Les résultats obtenus figurent dans le tableau 2 ci-après.

Ce tableau rend également compte des résultats obtenus avec une
 irradiation à l'aide de micro-ondes réalisée en présence de catalyseur
 (essai B).

On note que l'on obtient en présence de ce catalyseur un
 15 rendement en transformation de l'ordre de 79% en 15 minutes contre 88%
 en 5 heures avec un chauffage classique à 170°C.

Tableau 2

Essai	activation micro-onde W	T°C	Durée	%mol Me ₄ NCI	n éq TMSO ₂	TT ONCB	RR ONFB	RT ONFB
A	300	-	3 min	-	1,05	23	3	11
		230	9h00	0	1	60	55	89
B	300	-	15 min	4	3	56	45	79
		170	5h00	5	4	90	80	88

Exemple N°3.

20 Essais sur le 2-4. dichloronitrobenzène.

Les conditions utilisées avec l'ONCB (ortho) ont été appliquées sur
 le DNCB (dichloronitrobenzène).

Les résultats obtenus figurent dans le tableau 3 présenté ci-après.

WO 00/58240

18

PCT/FR00/00828

Tableau 3

N° Essai	TMSO ₂	KF	Me ₄ NCI	Irradiation	TT 2,4- DCNB	RR DFNB	RR CFNB	RT global
7	3,6 éq.	2 éq.	0,04 éq.	3 min.300 W	81 %	27 %	35 %	76 %
8	5 éq.	2 éq.	0,04 éq.	3*(3 min.300 W)	98 %	52 %	20 %	73 %
9	5 éq.	2 éq.	0,04 éq.	5*(3 min.300 W)	98 %	47 %	17 %	65 %

WO 00/58240

19

PCT/FR00/00828

Exemple N°4.

Essais sur le 2,4 dinitrochlorobenzène.

Les essais sont réalisés dans des conditions opératoires proches de celles décrites en exemple 1 mais en utilisant le CsF à la place du KF.

- 5 Les conditions opératoires ainsi que les résultats sont détaillés dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4

Essai	Temps activation	Sulfolane éq.	CSF éq.	Activation micro-onde				Activation thermique 150°C			
				TT DCNB	RR CFNB	RR DFNB	ΣRT	TT DCNB	RR CFNB	RR DFNB	ΣRT
1	1 h	3	2	98	22	47	72	80	40	20	71
2	15'	3	2	96	19	58	81	-	-	-	-

- 10 On note que sous activation micro-ondes, la cinétique est deux fois plus rapide que sous activation thermique.

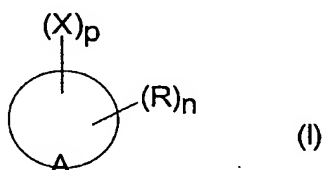
WO 00/58240

20

PCT/FR00/00828

REVENDEICATIONS

1. Procédé utile pour réaliser une substitution nucléophile de type S_NAr sur un substrat aromatique caractérisé en ce que l'on soumet un
- 5 substrat aromatique de formule générale I



dans laquelle

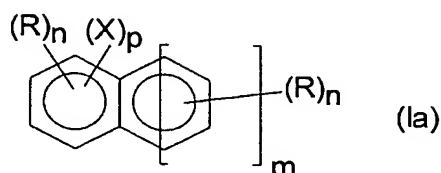
- A symbolise un reste d'un motif aromatique, mono ou polycyclique et comprenant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatome(s), ou d'un
- 10 groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs motifs aromatiques monocycliques,
- X représente un substituant susceptible d'être échangé par une réaction S_NAr et différent d'un groupement nitro ou ammonium quaternaire,
- 15 - R représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, avec au moins l'un d'entre eux étant capable d'appauvrir au moins partiellement ledit substrat aromatique,
- n représente 0 ou un entier variant de 1 à 4, et
- p représente un nombre entier variant de 1 à 3 et de préférence 1 ou
- 20 2, avec $n+p$ représentant un nombre entier ne pouvant être supérieur au nombre d'atomes de carbone du cycle symbolisé par A et qui sont susceptibles d'être substitués,
- à l'action de micro-ondes en milieu organique et en présence d'au moins un agent nucléophile susceptible de s'échanger avec le ou au
- 25 moins l'un des substituants X et d'au moins un catalyseur de transfert de phase cationique.

2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le substrat aromatique répond à la formule générale (Ia)

WO 00/58240

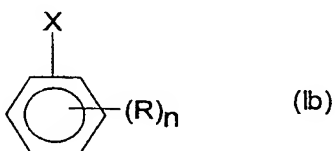
21

PCT/FR00/00828



dans laquelle m représente un nombre entier égal à 0 ou 1 et les symboles X, R, p et n sont tels que définis en revendication 1.

- 5 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ledit substrat répond à la formule générale Ib



10

avec X, R, p et n tels que définis en revendication 1.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X représente au moins un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome et l'iode ou un groupement pseudohalogène.
- 15

5. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que X représente au moins un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore.
- 20

6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'au moins un groupement R est un substituant électroattracteur et non partant et plus préférentiellement est différent d'un substituant carboné.

- 25 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que R représentant un groupement électroattracteur est choisi parmi les atomes d'halogènes ou les radicaux :

- NO₂
- SO₂Alk et SO₃Alk

WO 00/58240

22

PCT/FR00/00828

- 5 - Rf
 - CN
 - COAlk
 - COOH
 - COOAlk
 - phosphone et phosphonate
 avec le symbole Alk représentant un groupe alkyle, linéaire ou
 ramifié et avantageusement en C₁ à C₄.

10 8. Procédé selon la revendication 6 ou 7 caractérisé en ce que R
 représente un atome de chlore et/ou un groupement nitro.

9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce
que l'agent nucléophile est choisi parmi :

- 15 - la phosphine, l'arsine, l'ammoniac,
 - les phosphines portant au moins un atome d'hydrogène, arsines,
 amines,
 - l'eau,
 - les alcools et alcoolates,
20 - les hydrazines portant au moins un atome d'hydrogène, semi-
 carbazides,
 - les sels d'acides faibles tels les carboxylates, thiolates, thiols,
 carbonates,
 - le cyanure,
25 - les dérivés maloniques et
 - les imines.

10. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en
ce que ledit agent nucléophile est un fluorure.

30

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

23

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ledit fluorure est un fluorure d'un métal alcalin de nombre atomique au moins égal à celui du sodium.

5 12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé par le fait que l'on soumet ledit substrat aromatique à l'action de micro-ondes en présence d'un catalyseur de transfert de phases choisi parmi les composés de type onium cations, de césium ou rubidium et leurs mélanges.

10

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le catalyseur de transfert de phase est un onium.

14. Procédé selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que
15 lorsque le catalyseur de transfert de phase est un onium instable en présence de fluorures, la réaction est menée en présence d'un anion distinct des fluorures en quantité supérieure à une fois, avantageusement à 2 fois, de préférence à 3 fois la quantité en équivalent dudit onium instable.

20

15. Procédé selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que ledit substrat aromatique est soumis à une réaction d'échange entre le fluor et les halogènes de nombre plus élevé et de préférence le chlore.

25 16. Procédé selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait que la réaction est menée dans un solvant et à une température d'au moins 10°C, avantageusement 20°C, de préférence 40°C inférieure à celle de la limite usuellement admise pour le solvant utilisé.

30 17. Procédé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé par le fait que les micro-ondes sont émises par périodes courtes alternant avec des phases de refroidissement, et en ce que les durées respectives des

WO 00/58240

PCT/FR00/00828

24

périodes d'émission de micro-ondes et de périodes de refroidissement sont choisies de manière à ce que la température à la fin de chaque période de micro-ondes soit inférieure à une température initialement fixée.

5

18. Procédé selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisé par le fait que le mélange réactionnel est soumis simultanément à un refroidissement et aux micro-ondes, et en ce que la puissance dégagée par les micro-ondes est choisie de manière à ce que, pour une
10 température initiale fixée, elle soit équivalente à l'énergie évacuée par le système de refroidissement, à la chaleur dégagée ou absorbée par la réaction près.

19. Procédé selon l'une des revendications 1 à 18, caractérisé par le fait
15 que la puissance dégagée par les micro-ondes est comprise entre 1 et 50 watts par milliéquivalent de substrat aromatique.

20. Procédé selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisé par le fait
20 que la puissance dégagée par les micro-ondes est comprise entre 2 et 100 watts par gramme de mélange réactionnel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07B39/00 C07C201/12 C07C205/12 C07B37/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 467 742 A (RHONE POULENC CHIMIE) 22 January 1992 (1992-01-22) the whole document --- -/--	1-8, 10-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2000

Date of mailing of the international search report

06/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonnevalle, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00828

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 15, 11 October 1993 (1993-10-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 159820, STONE-ELANDER S ET AL: "Fast chemistry in microwave fields: nucleophilic 18F-radiofluorinations of aromatic molecules" XP002123964 abstract & APPL. RADIAT. ISOT. (ARISEF,08832889);1993; VOL.44 (5); PP.889-93, Karolinska Pharm.;Stockholm; 10401; Swed. (SE)	1-8, 10-16
Y	--- US 4 030 994 A (KOLLONITSCH JANOS) 21 June 1977 (1977-06-21) column 2, line 61 - line 62; claims; examples 1-11	1-3,6-8
Y	--- GEDYE R ET AL: "The use of microwave ovens for rapid organic synthesis" TETRAHEDRON LETT. (TELEAY,00404039);1986; VOL.27 (3); PP.279-82, XP002123963 Laurentian Univ.;Chem. Dep.; Sudbury; P3E 2C6; ON; Can. (CA) page 281; table 1	1-3,6-8
Y	--- US 5 387 397 A (STRAUSS CHRISTOPHER R ET AL) 7 February 1995 (1995-02-07) page 1, column 10, line 61 -column 11, line 35	1-3,6-8
Y	--- FR 2 760 744 A (RHODIA CHIMIE) 18 September 1998 (1998-09-18) claim 1	1-3,6-8
A	--- WO 97 41083 A (RHONE POULENC CHEMICALS LIMITED) 6 November 1997 (1997-11-06) cited in the application claims	1-3,6-8, 10
A	--- SALMORIA G V ET AL: "Aromatic nucleophilic substitution under microwave irradiation" TETRAHEDRON LETT. (TELEAY,00404039);1998; VOL.39 (17); PP.2471-2474, XP002123962 Universidade Federal Santa Catarina;Dep. Quimica; Santa Catarina; 88040-900; Brazil (BR) the whole document	1-9,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 00/00828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0467742 A	22-01-1992	FR 2664588 A	17-01-1992
		FR 2664589 A	17-01-1992
		JP 4244049 A	01-09-1992
		US 5354439 A	11-10-1994
US 4030994 A	21-06-1977	AT 333717 B	10-12-1976
		AT 511572 A	15-04-1976
		AT 333246 B	10-11-1976
		AT 882774 A	15-03-1976
		AU 465026 B	18-09-1975
		AU 3146371 A	25-01-1973
		CA 967982 A	20-05-1975
		CA 994800 A	10-08-1976
		CA 968368 A	27-05-1975
		CA 994360 A	03-08-1976
		CH 584186 A	31-01-1977
		CH 575354 A	14-05-1976
		CS 189580 B	30-04-1979
		DD 106364 A	12-06-1974
		DD 108976 A	12-10-1974
		DE 2229245 A	21-12-1972
		DE 2136008 A	10-02-1972
		ES 403932 A	16-11-1975
		ES 431083 A	16-01-1977
		FI 57745 B	30-06-1980
		FR 2103901 A	14-04-1972
		FR 2142474 A	26-01-1973
		GB 1389859 A	09-04-1975
		GB 1389858 A	09-04-1975
		GB 1353519 A	22-05-1974
		HU 163751 B	27-10-1973
		IT 988052 B	10-04-1975
		JP 55044048 B	10-11-1980
		NL 7109946 A, B,	07-02-1972
		NL 7207606 A	20-12-1972
US 5387397 A	07-02-1995	AT 112978 T	15-11-1994
		AU 635903 B	08-04-1993
		AU 4404089 A	01-05-1990
		WO 9003840 A	19-04-1990
		CA 2000351 A	10-04-1990
		DE 68918950 D	24-11-1994
		DE 68918950 T	16-03-1995
		EP 0437480 A	24-07-1991
		KR 9710331 B	25-06-1997
		NZ 230952 A	25-10-1991
FR 2760744 A	18-09-1998	AU 6922298 A	29-09-1998
		CN 1249737 T	05-04-2000
		WO 9840339 A	17-09-1998
		ZA 9802096 A	22-09-1998
WO 9741083 A	06-11-1997	AU 2646897 A	19-11-1997
		EP 0900180 A	10-03-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der le Internationale No

PCT/FR 00/00828

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07B39/00 C07C201/12 C07C205/12 C07B37/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07B C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
-------------	--	-------------------------------

Y	EP 0 467 742 A (RHONE POULENC CHIMIE) 22 janvier 1992 (1992-01-22) le document en entier ----- -/--	1-8, 10-16
---	---	---------------

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

- *X* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

- *Y* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 juin 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/07/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bonnevalle, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Des le Internationale No
 PCT/FR 00/00828

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 15, 11 octobre 1993 (1993-10-11) Columbus, Ohio, US; abstract no. 159820, STONE-ELANDER S ET AL: "Fast chemistry in microwave fields: nucleophilic 18F-radiofluorinations of aromatic molecules" XP002123964 abrégé & APPL. RADIAT. ISOT. (ARISEF, 08832889); 1993; VOL. 44 (5); PP. 889-93, Karolinska Pharm.; Stockholm; 10401; Swed. (SE)	1-8, 10-16
Y	--- US 4 030 994 A (KOLLONITSCH JANOS) 21 juin 1977 (1977-06-21) colonne 2, ligne 61 - ligne 62; revendications; exemples 1-11	1-3, 6-8
Y	--- GEDYE R ET AL: "The use of microwave ovens for rapid organic synthesis" TETRAHEDRON LETT. (TELEAY, 00404039); 1986; VOL. 27 (3); PP. 279-82, XP002123963 Laurentian Univ.; Chem. Dep.; Sudbury; P3E 2C6; ON; Can. (CA) page 281; tableau 1	1-3, 6-8
Y	--- US 5 387 397 A (STRAUSS CHRISTOPHER R ET AL) 7 février 1995 (1995-02-07) page 1, colonne 10, ligne 61 - colonne 11, ligne 35	1-3, 6-8
Y	--- FR 2 760 744 A (RHODIA CHIMIE) 18 septembre 1998 (1998-09-18) revendication 1	1-3, 6-8
A	--- WO 97 41083 A (RHONE POULENC CHEMICALS LIMITED) 6 novembre 1997 (1997-11-06) cité dans la demande revendications	1-3, 6-8, 10
A	--- SALMORIA G V ET AL: "Aromatic nucleophilic substitution under microwave irradiation" TETRAHEDRON LETT. (TELEAY, 00404039); 1998; VOL. 39 (17); PP. 2471-2474, XP002123962 Universidade Federal Santa Catarina; Dep. Quimica; Santa Catarina; 88040-900; Brazil (BR) le document en entier	1-9, 16

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den s Internationale No

PCT/FR 00/00828

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0467742	A	22-01-1992	FR 2664588 A	17-01-1992
			FR 2664589 A	17-01-1992
			JP 4244049 A	01-09-1992
			US 5354439 A	11-10-1994
US 4030994	A	21-06-1977	AT 333717 B	10-12-1976
			AT 511572 A	15-04-1976
			AT 333246 B	10-11-1976
			AT 882774 A	15-03-1976
			AU 465026 B	18-09-1975
			AU 3146371 A	25-01-1973
			CA 967982 A	20-05-1975
			CA 994800 A	10-08-1976
			CA 968368 A	27-05-1975
			CA 994360 A	03-08-1976
			CH 584186 A	31-01-1977
			CH 575354 A	14-05-1976
			CS 189580 B	30-04-1979
			DD 106364 A	12-06-1974
			DD 108976 A	12-10-1974
			DE 2229245 A	21-12-1972
			DE 2136008 A	10-02-1972
			ES 403932 A	16-11-1975
			ES 431083 A	16-01-1977
			FI 57745 B	30-06-1980
			FR 2103901 A	14-04-1972
			FR 2142474 A	26-01-1973
			GB 1389859 A	09-04-1975
			GB 1389858 A	09-04-1975
			GB 1353519 A	22-05-1974
			HU 163751 B	27-10-1973
			IT 988052 B	10-04-1975
			JP 55044048 B	10-11-1980
			NL 7109946 A, B,	07-02-1972
			NL 7207606 A	20-12-1972
US 5387397	A	07-02-1995	AT 112978 T	15-11-1994
			AU 635903 B	08-04-1993
			AU 4404089 A	01-05-1990
			WO 9003840 A	19-04-1990
			CA 2000351 A	10-04-1990
			DE 68918950 D	24-11-1994
			DE 68918950 T	16-03-1995
			EP 0437480 A	24-07-1991
			KR 9710331 B	25-06-1997
			NZ 230952 A	25-10-1991
FR 2760744	A	18-09-1998	AU 6922298 A	29-09-1998
			CN 1249737 T	05-04-2000
			WO 9840339 A	17-09-1998
			ZA 9802096 A	22-09-1998
WO 9741083	A	06-11-1997	AU 2646897 A	19-11-1997
			EP 0900180 A	10-03-1999